

図3 分子レベルでの骨格筋における同化異化のプロセス

(文献7より改変)

不明な点も多い。

■分子レベルでの骨格筋における同化異化のプロセス

蛋白質異化ホルモンであるグルココルチコイドによる筋萎縮に対して、BCAAの経口投与により改善できる可能性がラットを用いた動物実験より示されている⁷⁾。そのメカニズムは、経口摂取されたBCAAによりRheb(低分子重量GTP結合蛋白質)の活性化を介してmTORC1(哺乳類ラパマイシン標的蛋白質複合体1)を活性化し、グルココルチコイド下流の異化プロセスを抑制するとともに蛋白質合成を亢進すると推測されている(図3)。すなわち、BCAAの摂取などによりmTORC1が良好な栄養状態を感知しているときには骨格筋合成によりエネルギーの備蓄に働き、栄養状態の悪化に対しては、グルココルチコイドが分泌され骨格筋分解によりエネルギーを迅速に供給するという、骨格筋におけるエネルギーの貯留サイクルの一因をBCAAが担っていると考えられる。グルココルチコイドが引き起こす栄養状態の悪化が、経口摂取したBCAAによって改善がみられたことは、BCAA摂取がサルコペニアの予防、改

善に効果的であると期待できる。

S BCAAによるサルコペニアの予防・改善の可能性

近年、BCAAによるサルコペニアの改善・予防の可能性について多数報告されている。BCAAによるサルコペニア予防・改善には不確定な要素もあり確証は得られていないが、血中BCAA濃度の上昇とその維持、運動との相乗効果による同化作用の亢進が重要な鍵となると考えられる。その可能性について、いくつかの報告をまとめた。

■アミノ酸摂取の蛋白質代謝への効果

健康な成人男性(18~30歳)に、運動前に5~6gのBCAAを摂取させると、血中BCAA濃度が高く保たれ、筋蛋白質分解による必須アミノ酸、とくにBCAAの放出が抑制される⁸⁾との報告があり、骨格筋蛋白質分解の抑制にはBCAAの血中濃度を高く維持することが重要であり、かつ多量のBCAAの摂取が必要であることが示唆される。BCAAの効果を得るための適正量を調べた試験では、健康な成人男性にBCAAを0~4gと濃度を変化させた飲料を摂取させ、

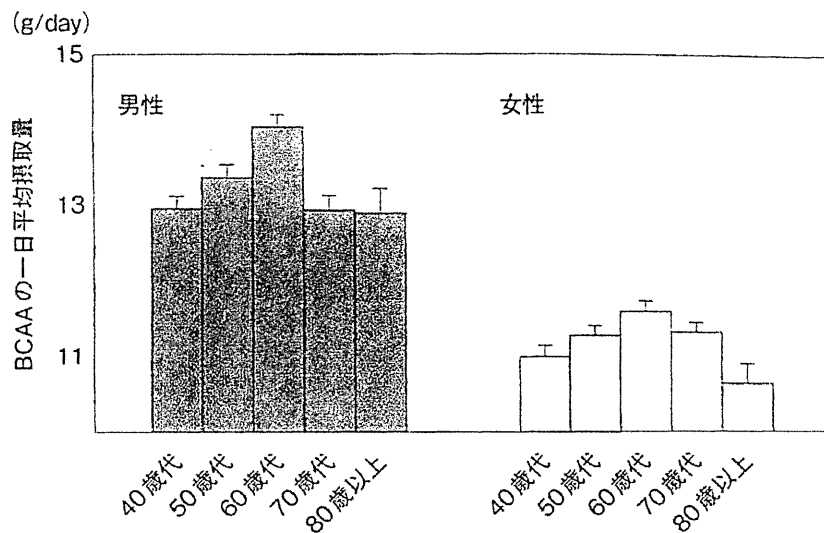


図4 地域在住中高年者(40～88歳)の性、年代別BCAA一日平均摂取量(g/day)

血中BCAA濃度を経時測定した。どの濃度の摂取によっても摂取後30分で血中濃度はピークを示した。さらに2g以上の摂取により、それ以下の濃度に比べて血中BCAA濃度上昇が大きく、上昇した血中BCAA濃度をより長時間維持したことより、BCAAの生理的効果を期待できるのは、2g以上であると結論づけている⁹⁾。アミノ酸を経口摂取した際、血中に取り込まれる量を算出すると、2g摂取時の血漿BCAA濃度はピーク時に400nmol/mL増加したことより、血中に取り込まれる量は摂取量の約1/20倍であることが推測される。実際に高齢者は通常の食事からBCAAをどのくらい摂取しているか、地域在住中高年者を対象とした長期縦断疫学調査NILS-LSAの第6次調査(2008～2010年)における3日間の食事秤量記録調査¹⁰⁾より、一日あたりのBCAA平均摂取量を性、年代別に算出した(図4)。食品に含まれるアミノ酸量は日本食品アミノ酸成分表2010をもとに独自に構築したNILS食品アミノ酸成分表2010(たんぱく質摂取量の95.3%をアミノ酸摂取量で置換)を用いて換算した¹¹⁾。図4に示したようにBCAA摂取量は70歳以上

の高齢者では摂取量が少なく、平均摂取量±標準偏差は男性で13.3±2.7g、女性で11.2±2.3gであった。ただし、食品のたんぱく質中に含まれる量であるため、消化吸收過程での損失を考えると十分ではないかもしれない。日常的に摂取するたんぱく質からのBCAAが体内へのどのくらい取り込まれ、筋量や疾患にどのように影響を与えるかの検討は急務である。

■高齢者におけるアミノ酸摂取と運動の相乗効果

若齢者では、運動により骨格筋蛋白質の合成と分解が促進し、合成と分解の差(ネットバランス)が負に傾くが、運動後にアミノ酸を投与すると骨格筋蛋白質の合成は亢進したまま、蛋白質の分解が抑制されネットバランスが正となり、筋肉量が増加することが報告されている¹²⁾。さらに若齢者、高齢者を比べた研究では、ともに必須アミノ酸(15g、そのうちBCAA:6.08g)を摂取させると、若齢者に比べ高齢者では血中濃度の上昇が緩慢ではあるが、高齢者においても血中の必須アミノ酸濃度の上昇がみられ、骨格筋蛋白質合成が増加することが報告されている¹³⁾。これより、高齢者における骨格

筋の蛋白質合成も血中のアミノ酸濃度に直接影響を受けることが伺える。

また、高齢者を対象としたサルコペニア研究における介入試験から、BCAA摂取と運動は相乗的に蛋白質同化作用を亢進することが期待されている。以下に報告を示す。70歳のボランティアを対象とし、必須アミノ酸とショ糖混合物を摂取した後、エアロビクス運動の有無によってアミノ酸輸送や蛋白質合成、インスリンのシグナル伝達に違いがあるかを調べた結果、運動の有無にかかわらずインスリンのシグナル伝達は必須アミノ酸とショ糖混合物の摂取により増加した。さらに運動介入群では、基礎的狀態の血流量やアミノ酸輸送、蛋白質合成が有意に高くなった¹⁴⁾。このことより、アミノ酸摂取によりインスリンのシグナル伝達を改善し、筋蛋白質の同化作用を運動が増強することがわかった。また、筋量減少が認められる地域在住高齢女性を対象とした3カ月間の介入試験において、ロイシン高含有必須アミノ酸混合物3g(ロイシン42%含有)を一日2回摂取した群、運動トレーニングを週2回行った群、両群を組み合わせた群では、栄養と運動を組み合わせた群において有意に脚筋量、歩行速度、筋力が改善した¹⁵⁾との報告から高齢期におけるBCAAの摂取および運動の併用は、サルコペニアの予防、改善に有効である可能性がある。また、臨床でのBCAA経口製剤の使用も承認されていることより、安全性の面からもサルコペニアの予防、改善に期待が高まる。

5 おわりに

高齢期におけるたんぱく質摂取の重要性は、さまざまな方面から指摘されているものの、明確な基準値を策定するエビデンスは少ない。さらにアミノ酸摂取量に関しては一般地域住民が日常的に摂取する量の把握がほとんどなされていないのが現状である。サルコペニアの予防、

改善の可能性があるBCAAについて、一般人の摂取量や他のアミノ酸とのバランス、老年病へのかかわりや上限量を含めた安全性について、さらに多くの研究が進められ、多くのエビデンスが集まることが求められる。

参考文献

- 1) Schoenheimer R : The dynamic state of body constituents. New York, Hafner Publishing, 1942.
- 2) Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, et al : A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 68 (1) : 72-81, 1998.
- 3) Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, et al : Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 15364-15369, 1996.
- 4) Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al : Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 20 (6) : 768-769, 2006.
- 5) Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, et al : Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291 : E745-E754, 2006.
- 6) Sakuma K, Yamaguchi A : Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol* 2012, Article ID 127362 : 10 pages, 2012.
- 7) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al : Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13 : 170-182, 2011.
- 8) MacLean DA, Graham TE, Sallin B : Branched-chain amino acids augment ammonia metabolism while attenuating protein breakdown during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 267 : E1010-E1022, 1994.
- 9) 濱田広一郎, 木場孝繁, 桜井政夫, ほか : 分岐鎖アミノ酸飲料の単回摂取に対する血中分岐鎖アミノ酸応答. *日本臨床栄養学会誌* 27 (1) : 1-10, 2005.
- 10) Imai T, Otsuka R, Kato Y, et al : Advantages of taking photographs with the 3-day dietary record. *J Integr Stud Diet Habits* 20 : 203-210, 2009.
- 11) 加藤友紀 : 中高年者のアミノ酸摂取と抑うつに及ぼす影響に関する大規模長期縦断疫学研究. 科学研究費補助金 若手研究B(研究課題番号: 21790599) 実績報告書(平成21年度~23年度), 2012.
- 12) Biolo G, Tipton KD, Klein S, et al : An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Phys-*

- iol Endocrinol Metab 273 : E122-E129, 1997.
- 13) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al : Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab 286 : E321-E328, 2003.
 - 14) Timmerman KL, Dhanani S, Glynn EL, et al : A moderate acute increase in physical activity enhances nutritive flow and the muscle protein anabolic response to mixed nutrient intake in older adults. Am J Clin Nutr 95 : 1403-1412, 2012.
 - 15) Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al : Effect of Exercise and Amino Acid Supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women : A Randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 60 (2) : 16-23, 2012.

【編者略歴】



くさべ ぎやまひ
葛谷 雅文

1983年 大阪医科大学卒業
1989年 名古屋大学大学院医学研究科(内科系老年医学)卒業
1991年 米国国立老化研究所研究員
1996年 名古屋大学医学部附属病院(老年科)助手
1999年 同上 講師
2002年 名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座(老年科学分野)助教授
2011年 名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座(地域在宅医療学・老年科学分野)教授

あまがひ てるよし
雨海 照祥

1982年 筑波大学医学専門学群卒業
同年 順天堂大学附属病院外科入局
1984年 順天堂大学附属病院小児外科
1987年 静岡県立こども病院外科
1989年 山梨県立中央病院小児外科
同年 筑波大学附属病院小児外科チーフレジデント
1992年 筑波大学臨床医学系小児外科講師
1993～94年 英国バーミンガムこども病院外科(英国医師免許取得)
2004年 茨城県立こども病院小児外科部長
2007年 武庫川女子大学生生活環境学部教授

栄養・運動で予防するサルコペニア ISBN978-4-263-70614-5

2013年2月20日 第1版第1刷発行

編者 葛谷 雅文

発行者 大畑 秀穂

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10

TEL. (03) 5395-7626(編集)・7616(販売)

FAX. (03) 5395-7624(編集)・8563(販売)

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

郵便振替番号 00190-5-13816

乱丁、落丁の際はお取り替えいたします。

印刷・真興社/製本・愛千製本所

© Ishiyaku Publishers, Inc., 2013. Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・翻案権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権(送信可能化権を含む)・口述権は、医歯薬出版(株)が保有します。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」などの著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。また私的使用に該当する場合であっても、請負業者等の第三者に依頼し上記の行為を行うことは違法となります。

<(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書を複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

高齢期における生活習慣病

Advances in Aging and Health Research 2012

高齢期における生活習慣病の予防 (2) 喫煙と飲酒

国立長寿医療研究センター 予防開発部 部長
下方 浩史



はじめに

今から約300年前の江戸時代初期1713年に貝原益軒が著した養生訓では、日本に渡来してからまだそんなに年月が経っていない時代にすでに「たばこは損多し」と喫煙の害を説いている。また、酒の飲み方についても「酒は半酔に飲め」とほどほどの飲酒を勧めている。嗜好としての喫煙、飲酒は一般成人の生活習慣病の要因として食事や身体活動とならんで最も重要であり、禁煙、飲酒の指導は生活習慣病予防あるいは治療のカギとなる場合が多い¹⁾。

喫煙が誘因となる疾患としては虚血性心疾

患などの循環器疾患、肺がんなどの悪性腫瘍がよく知られている。歯周病や肺炎、肺気腫などの慢性的な疾患や、高齢者に特有な老年病に含まれる骨粗鬆症、アルツハイマー病、老人性難聴、白内障などについても喫煙との関連が報告されている。喫煙は老化そのものを促進させるという指摘もある²⁾。皮膚のしわの増加や、喫煙者特有のスモーカーズ・フェイスとよばれる顔貌は、喫煙による皮膚の老化促進を示している。喫煙が生物学的な年齢をあげて、全体的な生理的な老化を促進している可能性もある。一方、飲酒は大量に飲めば肝障害を起こしたり、脳や神経に障害が生じたりするが適度な量であれば、生活習慣病を予防する場合がある。高齢者の喫煙、

プロフィール

Hiroshi Shimokata

最終学歴 1977年 名古屋大学医学部卒 1982年 名古屋大学大学院医学研究科修了 主な職歴 1982年 名古屋大学医学部老年科医員 1986年 米国立老化研究所(NIA) Visiting Fellow 1990年 広島大学原爆放射能医学研究所助教授 1996年 国立長寿医療センター研究所疫学研究部長 2010年 独立行政法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター予防開発部部長 現在に至る 主な著書 老年医学テキスト、高齢者を知る事典、新老年学、老年者における基準値のみかた、老化に関する疫学的研究マニュアル、統計データでみる高齢者医療、老年病ガイドブック、ウエルネス公衆栄養学、高齢者検査基準値ガイド、平成養生訓、等 専門分野 老年医学、疫学、認知症、長期縦断研究 所属学会 日本内科学会、日本老年医学会(代議員)、日本老年社会科学会(評議員)、日本肥満学会(評議員)、日本臨床栄養学会(評議員)、日本未病システム学会(評議員)、日本健康支援学会(評議員)、日本Men's Health医学会(理事)、等 その他 日本内科学会認定医、日本老年医学会老年病専門医、日本臨床栄養学会臨床栄養指導医

飲酒の実態について述べるとともに、われわれが15年間行ってきた長期縦断疫学研究について紹介し、その解析結果を中心に喫煙、飲酒と生活習慣病との関わりについて述べていく。

1. 喫煙率と飲酒率の動向

わが国の20歳以上の喫煙率は男性で33.7%、女性で10.6%であり、男性の喫煙率は諸外国

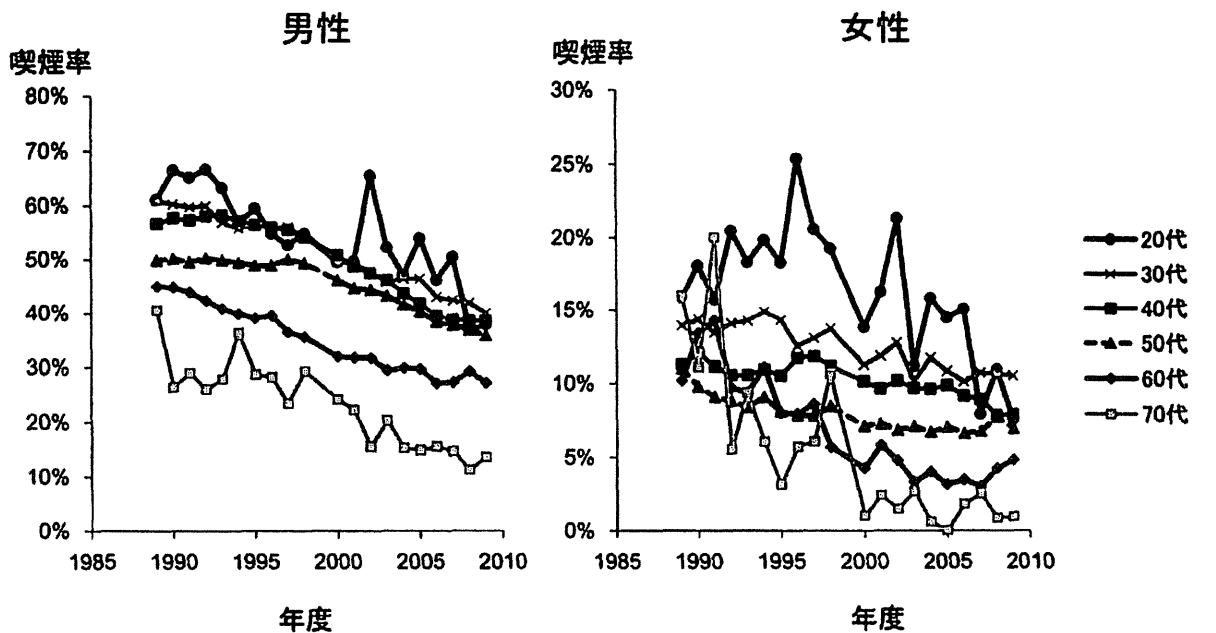


図1 性別・年代別にみた喫煙率の動向
(20年間15万人延べ50万回の大規模健診の調査結果から)

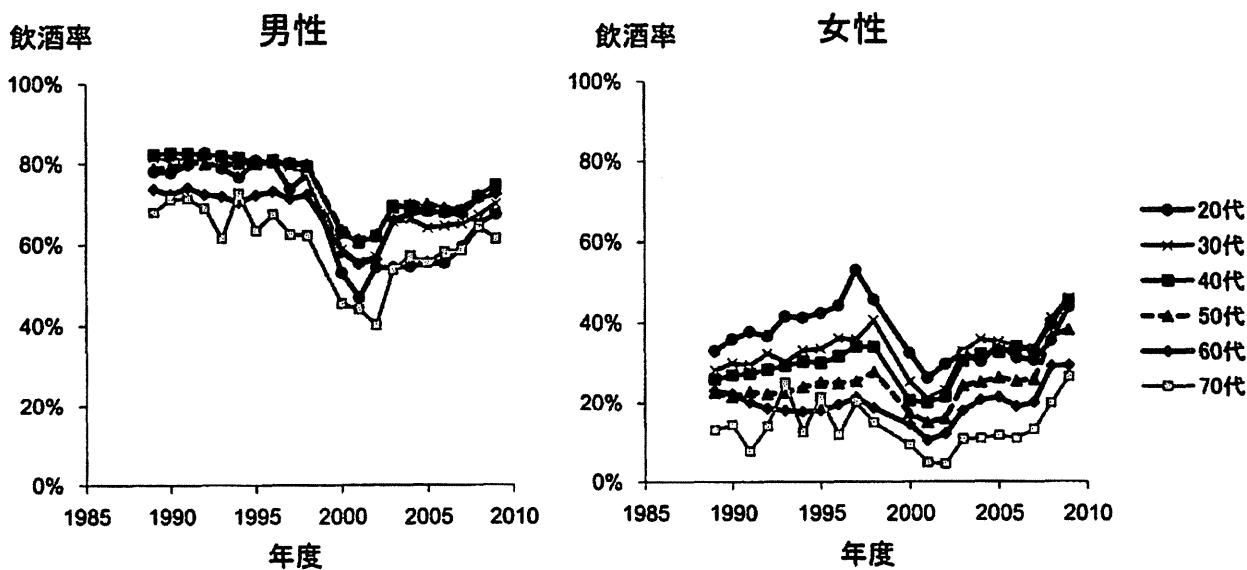


図2 性別・年代別にみた飲酒率の動向
(20年間15万人延べ50万回の大規模健診の調査結果から)

に比べて高いが、女性では低率である³⁾。先進国では喫煙率は年々減少している。日本でも低下傾向にあると言われている。我々は1989年からの20年間の飲酒率、喫煙率の動向を15万人延べ50万回の大規模健診の調査結果から解析した(図1、2)。喫煙率は男性では20代から70代までのどの年齢群でも20年の間、低下する傾向が続いている。女性では20代で1990年代前半に喫煙率は増えていたが、その後は現在まで低下している。30代以降の女性は男性と同様、20年の間、喫煙率が低下する傾向が続いている。また、男女ともにこの20年間一貫して、年齢が高いほど喫煙率は低くなっている。

飲酒習慣はアルコールを「ほとんど飲まない」を飲酒習慣なし、「時々飲む」以上を飲酒習慣ありとして解析した。飲酒習慣は時代の影響を大きく受けていると思われ、1990年代の後半頃に男女ともに飲酒率は大きく低下し、その後ゆっくりと増加している。どの時代でも男性では20代から50代まで飲酒率にほとんど違いはないが、60代以降ではそれより若い年齢群に比べて飲酒率は低くなっている。女性では年齢が高くなるにつれて飲酒率は低くなっている。

2. 老化に関する縦断的研究

高齢社会を迎え、日本では疾病を予防して健康長寿を目指す研究が求められている。どのような生活習慣が、どのような疾病をどのように引き起こすのか、生活習慣の変化が疾病を予防し、あるいは悪化させるのかを明らかにすることが必要である。しかし、疾病罹患には性差や年代差を含めた個人差が大きく、また、さまざまな生活習慣が相互に作用し、

身体的、精神的、あるいは社会的要因が深く関わっている。このために、疾病予防、健康長寿を目指す研究には一般住民において、長期にわたる観察研究が必要である⁴⁾。

ひとりひとりの対象者を長期にわたって観察を続けていく研究を縦断的研究という。縦断研究には長い研究期間と多くの専門家の協力、そして多くの研究費を要するために、実現が難しい。施設での詳細な検査、調査にて縦断的追跡を行っている縦断的研究は、その重要性にもかかわらず世界的に見てもほとんどない。

われわれは平成9年より無作為抽出された地域住民を対象にして「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を実施してきた⁴⁻⁶⁾。一日の検査人数は7名とし、火曜から金曜までの週4日、年間1200名、2年で2400人のコホートを、2年ごとに追跡し調査を実施した。検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行った。ここでは詳細を紹介することは出来ないが、朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、MRIや超音波断層、骨密度測定など最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、食事調査、運動機能調査、心理検査など広汎で、学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施してきた。さらに調査参加者のほぼ全員からDNAが得られている。このように詳細な背景要因が長期にわたって調査された集団におけるDNAの蓄積は他にはほとんどないと思われる。DNAの解析により、個人差に注目した研究が可能となっている。

NILS-LSAでの調査研究から得られたデータから疾病予防・老化予防に関する数多くの

成果が出ており⁶⁾、こうした研究成果は疾病を予防し健康長寿を達成するために役立つものになると期待される。

3. 遺伝子多型と飲酒

アルコールは肝臓でアルコール脱水素酵素 (ADH) によりアセトアルデヒドになり、アセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) でさらに分解されて無害な酢酸となる。アルコールが飲めるかどうかを決める最も影響の大きいのはALDHの遺伝子である。ALDHの活性が悪い遺伝子多型を持つ人では毒性が強いアセトアルデヒドの分解ができず、からだに残って悪酔いや二日酔いの症状が出ることが多い^{7, 8)}。

ALDH2遺伝子の504番目 (以前は487番目とされていた) のアミノ酸がグルタミン酸 (GAA) であるのが野生型の*1アレルであり、この部分がリジン (AAA) へ変異 (Glu504Lys) した*2アレルが変異型のアレルである。野生型 (ALDH2 *1/*1) に比較してヘテロ変異型 (*1/*2) では1/16程度に酵素活性が低下し、ホモ変異型 (*2/*2) の活性はほとんど消失している⁸⁾。

ALDH2の遺伝子多型は生まれつきの体質であるが人種によってその出現率は異なり、アルコールに弱い*1/*2型、アルコールが飲めない*2/*2型はモンゴロイドにのみにしか存在しないと言われる。

アルコールを分解するADHにも酵素活性が異なる多型があることが知られている。ADH1B遺伝子の47番目のアミノ酸が野生型の*1アレルではアルギニン (CGC) であるが、この部分がヒスチジン (CAC) に置換 (Arg47His) されたのが*2アレルである。

ADH1B遺伝子*2/*2型はALDH2とは逆に高活性型であり、ADH1B遺伝子*1/*1型と比較して100倍程度の活性を有している⁷⁾。ADH1B遺伝子多型にも人種差があることが知られている。また、日本国内でもADH1B遺伝子、ADH1B遺伝子の分布に地域差がある。NILS-LSAでの調査ではADH1B遺伝子は*1/*1型60.7%、*1/*2型34.0%、*2/*2型5.4%、ADH1B遺伝子多型は*2/*2型51.4%、*1/*2型39.8%、*1/*1型8.8%であった。

ALDHとADHの酵素活性の強さの組み合わせで、(1) すぐにアルコールを代謝してしまうので酔わずに飲めるタイプ、(2) アルコールが分解されにくく酔いが続くが、アセトアルデヒドはすぐに分解されるため悪酔いをしにくいタイプ、(3) アルコールがすぐにアセトアルデヒドに変化し蓄積して悪酔いをして飲めないタイプ、(4) アルコールが分解されず酔いが続くが、アセトアルデヒドが蓄積して悪酔いしてしまうタイプがある。遺伝子多型では、それぞれの中間的な酵素活性を持つヘテロ変異種がいるため、ALDH2遺伝子多型とADH1B遺伝子多型の組合せとしては3×3の9種類あることになる。NILS-LSA参加者での9種類の多型の組合せ頻度では、最も多いのはすぐにアルコールを代謝しアセトアルデヒドも分解してしまう悪酔いしにくいALDH2遺伝子*1/*1多型とADH1B遺伝子*2/*2多型との組合せであり、全体の30.8%を占める。アルコールがすぐにアセトアルデヒドに変化してさらに蓄積してしまい悪酔いをして飲めないタイプであるALDH2遺伝子*2/*2多型とADH1B遺伝子*1/*1多型との組合せの割合が0.04%と最も少ない (図3)。

NILS-LSAの参加者を対象に遺伝子多型別

に飲酒量を調べてみると、男女では飲酒量は異なるが、男女ともにALDH2遺伝子*1/*1多型とADH1B遺伝子*1/*1多型との組合せで飲酒量が最も多い(図4)。この組合せはアルコールが分解されにくく酔いが続くが、アセトアルデヒドはすぐに分解されるため悪酔い

をしにくい。ALDH2遺伝子*2/*2多型を持つ場合にはアセトアルデヒドが分解できないため悪酔いするので、ADH1B遺伝子多型がどれであっても飲酒量は極めて少ない。このように、飲酒量は個人に定められた量しか飲めず、訓練しても強くはならない。無理をして

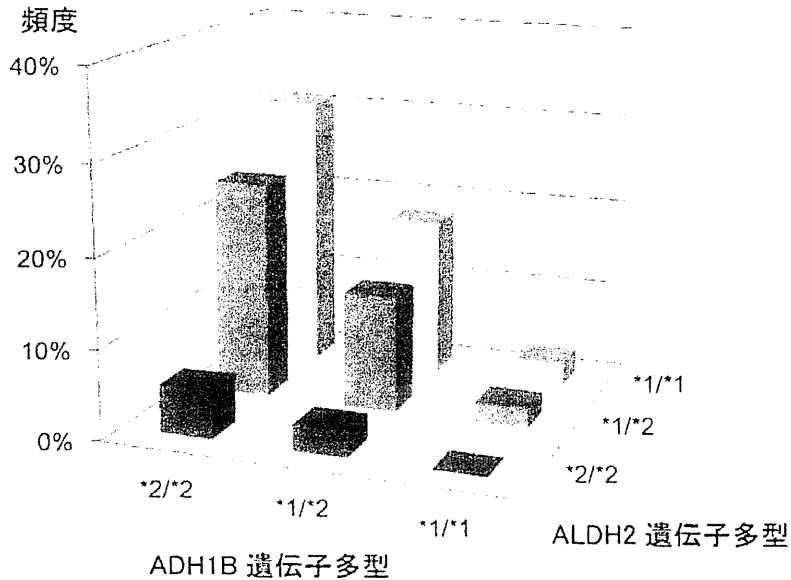


図3 アルコール代謝に関連するふたつの遺伝子多型の頻度 (NILS-LSAの調査結果から)

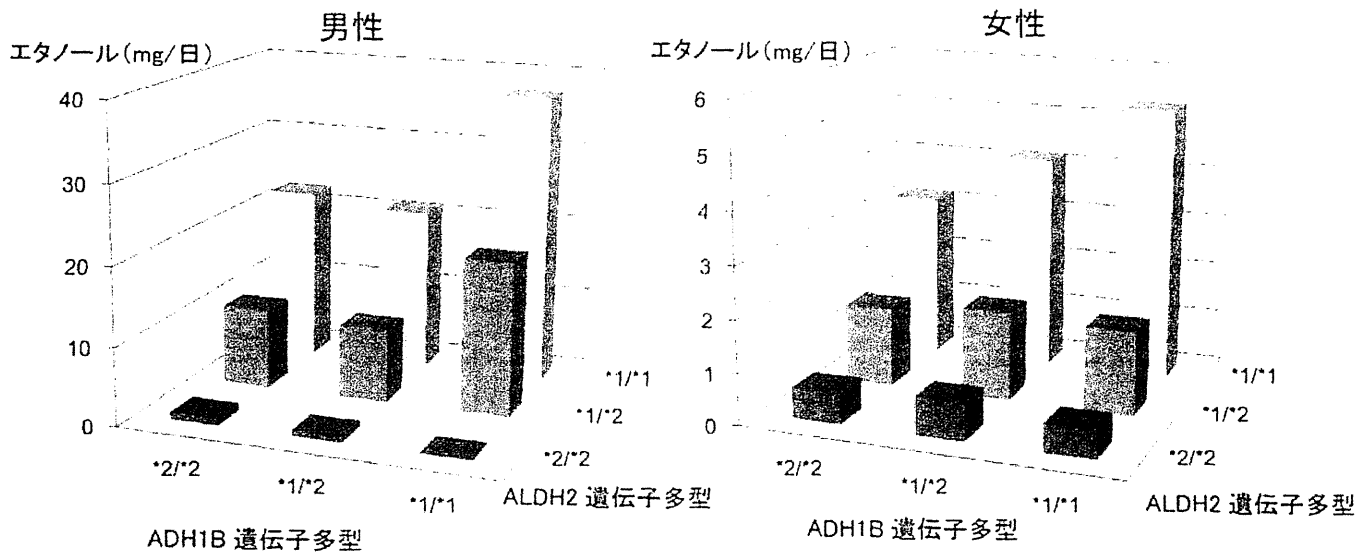


図4 性別にみた飲酒量とアルコール代謝関連遺伝子多型 (NILS-LSAの調査結果から)

飲むと健康を損なう可能性がある。また、アルコールは飲めるタイプの遺伝子多型を持つ場合でも大量に飲むとアルコール性肝炎、脂肪肝、肝硬変となったり、振戦せん妄などの神経障害、脳萎縮、さらにはアルコール多飲に伴う慢性的なチアミン欠乏が原因のWernicke脳症など引き起こしたりする。脳梁の脱髓を引き起こすMarchiafava-Bignami病はイタリア産の赤ワイン多飲が原因と言われる。

4. 喫煙・飲酒と生活習慣病

生活習慣に起因する疾患は多いが、それらのうちでも頻度が高いのは糖尿病、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症であろう。これらの疾患についてNLS-LSA参加者を対象として、喫煙・飲酒によるリスクを検討した。NLS-LSAの第1次調査から第7次調査まで15年間に参加した総計3,983人、延べ16,338回の調査結果を用いて、飲酒量と生活習慣病リスクとの関連を検討した。解析は喫煙、測定年、BMI、年齢で調整した一般化推定モデル(GEE)で行い、性別・年代別にエタノール換算摂取量10mg/日当たりのオッズ比を算出した。糖尿病はNGSP(国際標準値)HbA1c 6.5%以上、空腹時血糖値126mg/dl以上もしくは糖尿病治療中の場合、高血圧症は血圧が140/90mmHg以上もしくは高血圧症治療中の場合、脂質異常症はLDLコレステロールが140mg/dl以上、HDLコレステロールが40mg/dl未満、トリグリセライドが150mg/dl以上、脂質異常症治療中のいずれかを満たす場合、高尿酸血症・痛風は尿酸値が7mg/dl以上もしくは高尿酸血症・痛風治療中の場合とした。

糖尿病は男女ともに15年間の追跡でも飲酒量との関連は認められなかった。高血圧症は男性で中年群・高齢群ともに飲酒量によりリスクが有意に増加していたが、女性では飲酒量との関連は認められなかった。脂質異常症は男性の高齢群、女性の中年群・高齢群で飲酒量が多いとリスクは低下していた。高尿酸血症・痛風に関しては、男性の中年群でのみで飲酒量が多いとリスクが有意に高くなっていった(表1)。今回の解析では飲酒量と糖尿病との関連は認められなかった。血圧は飲酒によって高くなることは以前から報告されているが⁹⁾、日本人の場合、女性では飲酒量が一般に少ないために有意な関連が認められなかったと思われる。少量の飲酒がHDLコレステロールを増加させる作用があり、脂質異常症を改善する¹⁰⁾。この作用は男女とも中年よりも高齢者ではっきりしていた。飲酒は高尿酸血症や痛風のリスクであるが¹¹⁾、女性や高齢男性では尿酸値が高くなりにくいという結果であった。

喫煙と生活習慣病との関連も同様に検討した(表2)。男女とも喫煙は糖尿病のリスクとはならなかった。高血圧症については、喫煙は男性の中年群、高齢群ともリスクを下げていた。脂質異常症は高齢の男性で喫煙がリスクとなっていた。高尿酸血症では喫煙は中年群、高齢群ともに喫煙はリスクを下げていた。女性では喫煙率が男性よりも大幅に低く、このため生活習慣病の有意なリスクとはならなかったと思われる。喫煙と血圧については、喫煙後の急性効果として、一過性の血圧上昇が認められるが、慢性的な影響としては、喫煙はむしろ血圧を下げるという報告が多い¹²⁻¹⁴⁾。これは喫煙者の方が肥満度は低いことも影響しているが、肥満の影響を除いてもやはり喫

表1 性別・年齢群別にみた飲酒習慣と生活習慣病リスク

| | 65歳未満 | | | 65歳以上 | | |
|-----------|-------|-------------------|-----|-------|-------------------|-----|
| | オッズ比 | 95%信頼区間 | p値 | オッズ比 | 95%信頼区間 | p値 |
| 男性 | | | | | | |
| 糖尿病 | 1.014 | (0.983 - 1.047) | | 1.020 | (0.983 - 1.060) | |
| 高血圧症 | 1.043 | (1.019 - 1.068) | *** | 1.063 | (1.030 - 1.098) | *** |
| 脂質異常症 | 0.982 | (0.962 - 1.003) | | 0.940 | (0.905 - 0.977) | ** |
| 痛風・高尿酸血症 | 1.042 | (1.017 - 1.068) | ** | 1.040 | (1.000 - 1.081) | |
| 女性 | | | | | | |
| 糖尿病 | 0.919 | (0.803 - 1.052) | | 1.027 | (0.958 - 1.101) | |
| 高血圧症 | 0.978 | (0.929 - 1.029) | | 1.030 | (0.972 - 1.091) | |
| 脂質異常症 | 0.932 | (0.872 - 0.996) | * | 0.909 | (0.830 - 0.995) | * |
| 痛風・高尿酸血症 | 1.113 | (0.968 - 1.280) | | 1.027 | (0.814 - 1.294) | |

エタノール換算摂取量 10mg/日当たりのオッズ比を喫煙、測定年、BMI、年齢で調整した一般化推定モデルで算出した

* p<0.05 ***p<0.001

表2 性別・年齢群別にみた喫煙習慣と生活習慣病リスク

| | 65歳未満 | | | 65歳以上 | | |
|-----------|-------|-------------------|-----|-------|-------------------|-----|
| | オッズ比 | 95%信頼区間 | p値 | オッズ比 | 95%信頼区間 | p値 |
| 男性 | | | | | | |
| 糖尿病 | 1.239 | (0.908 - 1.693) | | 1.194 | (0.926 - 1.541) | |
| 高血圧症 | 0.717 | (0.579 - 0.890) | *** | 0.753 | (0.609 - 0.930) | *** |
| 脂質異常症 | 1.189 | (0.996 - 1.419) | | 1.351 | (1.076 - 1.697) | ** |
| 痛風・高尿酸血症 | 0.675 | (0.536 - 0.851) | *** | 0.546 | (0.398 - 0.750) | *** |
| 女性 | | | | | | |
| 糖尿病 | 0.710 | (0.292 - 1.723) | | 0.786 | (0.375 - 1.648) | |
| 高血圧症 | 1.275 | (0.851 - 1.911) | | 1.239 | (0.755 - 2.034) | |
| 脂質異常症 | 1.158 | (0.818 - 1.640) | | 0.785 | (0.464 - 1.326) | |
| 痛風・高尿酸血症 | 0.138 | (0.002 - 9.219) | | 1.664 | (0.495 - 5.596) | |

喫煙者の非喫煙者に対するオッズ比を飲酒量、測定年、BMI、年齢で調整した一般化推定モデルで算出した

* p<0.05 ***p<0.001

煙者の方が血圧は低い。ニコチンからの代謝産物であるコチニンが、血圧の低下に関与しているという報告もある¹⁵⁾。喫煙者はアル

コールを飲むことが多いため、痛風患者に喫煙者が多いとも言われるが、飲酒量で調整すると喫煙者ではむしろ尿酸値が低いことは

他のコホート研究でも報告されている¹⁶⁾。たばこの煙に含まれるスーパーオキシドが尿酸値を下げる効果を持つのではないかとされている¹⁷⁾。

おわりに

喫煙・飲酒は生活習慣病の危険因子であることが多いが、高齢になってから初めてたばこを吸い始める人、飲酒を始める人はほとんどいない。青年期から継続して喫煙し、また飲酒をしている人が大部分である。喫煙・飲酒と生活習慣病との関連の大部分も、おそらくは数十年にわたって継続した習慣の結果であろう。

高齢者でも、やはり一般成人同様、喫煙や飲酒は多くの生活習慣病のリスクになると思われる。加齢に伴う生体防御機能の低下や進行した動脈硬化により、一般成人よりも喫煙・飲酒の障害は大きい場合もあろう。しかし喫煙・飲酒による障害は個人差が大きいことも事実である。特に日本人の場合、アルコールの代謝に遺伝子多型が大きく関与しており、飲酒習慣に大きな影響を与えている。喫煙についても90歳を越えて健康を保っているヘビースモーカーもいて、このような高齢者に禁煙を進めるかどうかは判断が難しい。喫煙の生活習慣病への影響は遺伝子多型によって体質として定められている可能性が強い。超高齢まで喫煙して健康に過ごしている人は、喫煙による障害への耐性を有する素因を持っている可能性がある。個人の身体的な健康とQOL、喫煙による健康障害への感受性の違いを考慮せねばならない。

老年医学は疾病治療のための医療だけでなく、家族関係や生活や社会との関わり、生き

がいの支援までふくめた総合医学である。高齢者の生活や立場に応じた個別の生活指導や対策を考えていくべきであろう。

文 献

- 1) 下方浩史, 安藤富士子: 疾病予防のための理想的生活. 生活習慣改善による疾病予防 - エビデンスを求めて. 成人病と生活習慣病 2010; 40: 1026-1031.
- 2) Shimokata H, Shibata K: Assessment of biological aging status. Jpn J Med 1986; 25: 85-87.
- 3) 厚生統計協会 (編): 国民衛生の動向. 厚生指標 2012; 59: 97-99.
- 4) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. Geriatric Medicine 1998; 36: 21-26.
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging - the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 2000; 10: S1-S9.
- 6) 下方浩史, 安藤富士子: 長期縦断疫学で分かったこと. 日本老年医学会雑誌 2008; 45: 563-572.
- 7) Suzuki Y, Fujisawa M, Ando F, Niino N, Ohsawa I, Shimokata H and Ohta S: Alcohol dehydrogenase 2 variant is associated with cerebral infarction and lacunae. Neurology. 2004; 63: 1711-1713.
- 8) 吉原達也, 笹栗俊之: ALDH2遺伝子多型と臨床医学. 福岡医学雑誌 2012; 103 (4): 82-90.
- 9) Larbi EB, Stamler J, Dyer A, Cooper R, Paul O, Shekelle RB, Lepper M: The population attributable risk of hypertension

from heavy alcohol consumption.. Public Health Rep 1984; 99 (3) : 316-319.

10) Wang B, Wei D, Wang C, Zhang J, Pan L, Ma M, Xue F, Wu Z, Shan G: Prevalence of dyslipidemia and associated factors in the Yi farmers and migrants of Southwestern China. Atherosclerosis 2012; 223 (2) : 512-518.

11) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002; 57 (10) : M660-664.

12) Green MS, Jucha E, Luz Y: Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. Am Heart J 1986; 111: 932-940.

13) Savdie E, Grosslight GM, Adena MA: Relation of alcohol and cigarette consumption to blood pressure and serum creatinine levels. J Chron Dis 1984; 37: 617-623.

14) Berglund G, Wilhelmsen L: Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. Acta Med Scand 1975; 198: 291-298.

15) Benowitz NL, Sharp DS: Inverse relation between serum cotinine concentration and blood pressure in cigarette smokers. Circulation 80: 1309-1312 1989.

16) Villegas R, Xiang YB, Cai Q, Fazio S, Linton M, Li H, Elasy T, Zheng W, Shu XO: Prevalence and determinants of hyperuricemia in middle-aged, urban Chinese men. Metab Syndr Relat Disord

2010; 8 (3) : 263-270.

17) Tomita M, Mizuno S, Yokota K. Increased levels of serum uric acid among ex-smokers. J Epidemiol 2008; 18 : 132-134.

加齢症状で悩む 患者さんに応える医学 年のせいにしたくない30の症状

名古屋大学大学院 医学系研究科
地域在宅医療学・老年科学分野

葛谷 雅文

名古屋大学大学院 医学系研究科
健康社会医学専攻総合診療医学

伴 信太郎 編

プリメド社



暑さ寒さに対応できにくく なってきた

冷えやすくなった。暑さ、寒さが堪えるようになった。身体が妙にほてることもある。体温調節ができなくなってきたのだろうか。

安藤 富士子 下方 浩史

考えられる疾患・状態 熱中症，熱射病，夏ばて，脱水，低体温症，サルコペニア（筋肉減少症），更年期障害，下垂体機能低下症，甲状腺機能低下症・亢進症，アジソン病，慢性疲労性疾患，感染症，不明熱など

初発症状の訴え

- ・「冷える，寒い」①
- ・「身体がだるい，やる気が出ない」②
- ・「汗が出て，ほてる」③
- ・「めまいがする，頭が痛い」，「身体がだるい，あまり食べたくない」④

①冬の体温調節障害は冷え，寒気として訴えられることが多い。

②下垂体機能低下症などの内分泌疾患では，全身倦怠感や気力の低下などとともに，ホルモン機能低下の一症状として訴えられる。

③更年期障害では，さまざまな不定愁訴に加えてホットフラッシュといわれる顔面紅潮やほてり，のぼせ，発汗，冷え性などの訴えが認められる。

④熱中症や夏ばて，脱水は，直接体温調節の問題として訴えられることは少なく，急性期には，めまいや頭痛，意識の低下，発汗減少，慢性的なものでは全身倦怠感，食欲の低下や体重減少などいわゆる不定愁訴としての訴えに隠れていることが多い。

症状発現の年代／加齢による経過

体温の調節機構と加齢

体温には外的環境によって容易に変化する外層温（表面温度）と自律神経によって厳格に管理されている核心温（深部体温）がある。核心温は，口腔，

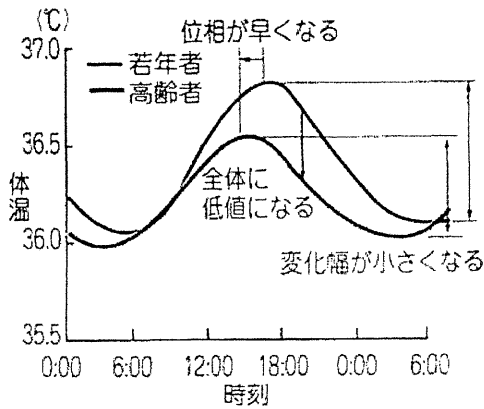


図1 体温の概日リズムの加齢変化
(文献2から抜粋)

老化により変動幅が小さくなり、変動の位相が早くなる。また、全体として体温は低温になる

表1 熱の産生・放散機構

| |
|---------------|
| 熱の産生機構 |
| 代謝 |
| 「ふるえ」による熱産生 |
| 「非ふるえ性」熱産生 |
| 熱の放散機構 |
| 皮膚の血管拡張 |
| 発汗 |
| 呼気からの熱放散、不感蒸泄 |

直腸、腋窩等の体温で管理されている核心温（深部体温）がある。核心温は、口腔、直腸、腋窩等の体温で代用される。正常口腔温は36.0～37.4度（平均36.7度）、直腸温はそれより約0.5度高く、腋窩温は0.5度低いといわれている。

通常の温度環境での核心温は若年成人と比較して高齢者のほうが低く、個人差も大きい。一方、高齢者の見かけ上の低体温は、栄養状態や投薬や貧困によるという報告もあり、Marisonら¹⁾は糖尿病や神経疾患、低体重、食事回数の低下、喫煙や飲酒等の要因を調整すると高齢者と若年者との核心温の差は有意ではなくなると報告している。

体温は視床下部の視交叉上核にある体内時計によって約24時間周期の概日リズム（CR）を呈する。核心温は午後3時ごろから夕方にかけて最高値に達し、夜半から早朝にかけて（3～6時）に最低値となり、その振幅は0.7～1.2度といわれている（図1）²⁾。古典的な文献ではこのCRは加齢に伴い振幅は減少し、位相は早まるといわれている³⁾。しかしこれについても異論は多く、結論にいたっていない。

体温の概日リズムの調整は、夜間の末梢血管の拡張による四肢からの熱放散によるところが大きい。夜間、核心温が低下している時間帯の手足は暖かくなっている。動脈硬化や血管反応性の加齢に伴う低下はCRに影響を与える可能性がある。

体内時計の働きは睡眠や睡眠リズムを形成するメラトニンの分泌と密接にかかわっている。メラトニンにも血管拡張作用があり、中枢性の体温調節の

約40%に影響を与えると報告されている。このメラトニンの分泌量も、加齢に伴って減少する、とする報告と、変わらない、とする報告があり、加齢との関係の結論は出ていない。睡眠と核心温のCRは密接に関連していることから、加齢に伴う睡眠障害もCR形成に影響を与える可能性がある。

近年、サービス業や生産業を中心に勤務時間が夜間帯に延長する傾向が見られるが、深夜勤務はメラトニン分泌を攪乱し、体温のCRにも影響を与えると考えられている。

以上をまとめると高齢者の核心温は若年者より低く、CRの振幅も減少するが、これには加齢そのものの影響以外に加齢に伴って増加する慢性疾患や栄養学的な要因が関与している。健常な中年では通常的环境温度下では体温やそのCRは若年成人と変わらないと考えられる。

熱の産生・放散機構 (表1)

摂取された栄養素は代謝されてエネルギーに変わるが、そのうち仕事に消費されるのは2、3割で残りはすべて熱に変わる。食後や運動時には代謝の亢進とともに熱の産生も高まる。

低温環境下など、通常の熱産生で体温が保てなくなると、筋肉の細かい収縮(ふるえ)が起こる。伸筋と屈筋が同時に収縮するため、実質の仕事量はなく、筋収縮のエネルギーはほとんどすべて熱に変わる。

さらにある程度長い期間低温環境下にいると、体が順応し、非ふるえ性の熱産生が高まる。これは主に交感神経が活性化されたための代謝の亢進による。

熱産生にかかわるホルモンとして、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモン、副腎髄質ホルモンがある。また女性の性周期は女性ホルモンによって形成されるが、卵胞期には体温が低く、黄体期には高い(振幅0.2~0.4度)。

一方、熱の放散は皮膚血管の拡張と発汗によって調節されている。環境温度が高いときには、身体表面の血管が拡張し、身体内部から皮膚に運ばれる血流は増加し、熱放散が増大する。体温調節に関与するエクリン腺からの発汗は、手掌、足底を除く全身の皮膚に認められる。これ以外にも呼気からの熱放散や不感蒸泄も熱の放散に関与している。

寒冷環境下での体温調節と加齢

寒冷環境での体温調節は熱産生の増加と熱放散の減少によって行われる。寒冷中枢は後視床下部にあり、ここを刺激すると末梢血管の収縮、心拍数増加、

立毛、ふるえ、血糖の上昇などが起こる。

熱産生は安静時には約55%が胸腔・腹腔臓器に、20%が骨格筋に由来するが、運動時にはそのほとんどが骨格筋に由来する。ヒトの体重の約50%は筋肉であり、上肢と下肢の筋肉の割合は約1:3である。加齢に伴う下肢筋肉量の低下は女性では遅くとも40代から、男性でも60代からはじまる⁴⁾。安静時の熱産生は30代に比して70代では20%低下するが、これは主に筋肉量の減少による。

寒冷下では筋肉の細かい収縮（ふるえ）が起こり熱産生を促す。加齢に伴う筋肉量の著しい低下をサルコペニアとよぶが、サルコペニアでは環境温度の低下に対応した十分な熱産生することができないので寒さへの耐性が減弱する。

一方、熱放散の減少は主に末梢血管の収縮に伴う皮膚からの熱放散量の低下による。さらに血流の低下した皮膚や筋肉は「外気温との絶縁体」として機能し、熱放散を抑制する。この末梢血管収縮反応は加齢に伴って早期に減退するといわれている。さらに加齢による筋肉量低下は外気温との絶縁性も低下させる。体脂肪も外気との絶縁体として働く。痩せた高齢者が寒さに弱いのはこれらの理由によると考えられる。

高温環境下での体温調節と加齢

高温環境下での体温の調節は主に、末梢血管の拡張による皮膚からの熱放散と、発汗による気化熱によって行われる。老化に伴って早期から末梢血管の拡張機能は低下し、また加齢変化に伴って心拍出量も低下するために、高温環境下で皮膚に流入する血流は高齢者では減少し、熱放散機能が減弱する。高齢者では渴中枢の感受性が低下しており、脱水傾向に陥りやすいことに加えて発汗機能を有する汗腺も加齢とともに減少しており、発汗量は減少する。高齢者では高温に対する皮膚受容体の反応性が低下しており、これが発汗量低下と関連する、という報告もある⁵⁾。成人の機能性汗腺数は、幼小児期の環境温によって影響を受けるといわれているが、現在の中年者以降は小さいころに冷房の恩恵に浴している者が多く、将来の中高年齢者はますます汗をかきにくくなる可能性がある。

運動機能の高い高齢者では、発汗機能、血管拡張機能はある程度高く保たれているが、それでも若年成人と比較すると高温下での体温調節能力は劣っている。